

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 06 214.1

Anmeldetag: 10. Februar 2001

Anmelder/Inhaber: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Neue Alkyl-phenylimino-imidazolidin-Derivate zur
Behandlung der Haminkontinenz

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Januar 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Jerofsky



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

03eo

Application of	:Pascale Pouzet)	Art Unit	:to be assigned
Serial No.	:10/058,456)	Examiner	:to be assigned
Confirmation No.	:to be assigned)	Docket No.	:1/1168
Filed	:January 28, 2002			
For	: Alkylphenyliminoimidazolidine Derivatives for Treating Urinary Incontinence			

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

CLAIM FOR FOREIGN PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Sir:

Applicants hereby claim for the above captioned application priority of the following foreign application(s):

Foreign Priority Number: DE 101 06 214.1, dated February 10, 2001.

A certified copy of the above foreign application is enclosed.

Respectfully submitted,

Timothy X. Witkowski
Attorney for Applicant(s)
Reg. No. 40,232

Patent Department
Boehringer Ingelheim Corp.
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield, CT 06877
Tel.: (203) 798-4310
Docket No.: 1/1168

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service as first class mail in an envelope addressed to:

Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

on February 26, 2002

By: Timothy X. Witkowski
Reg. No. 40,232

Neue Alkyl-phenylimino-imidazolidin-Derivate
zur Behandlung der Harninkontinenz

Die vorliegende Erfindung umfaßt m-Alkyl-phenylimino-imidazolidin-Derivate mit neuem Substituentenmuster am Phenylring und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung der Harninkontinenz.

Stand der Technik

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen gehören in die Klasse der m-Alkyl-phenylimino-imidazolidine. Ähnliche Verbindungen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Die WO 96/32939, auf die hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird, offenbart Phenylimino-imidazole. Darunter sind solche bei denen der Phenylring unter anderem Amino-, Amido-, Imido-, Halo-, Heteroaryl-, Cycloalkyl- und Alkyl-Substituenten aufweist. Die dort beschriebenen Verbindungen gelten als alpha-1L-Agonisten und können in dieser Eigenschaft vorteilhaft zur Behandlung der Harninkontinenz verwendet werden.

Unter Inkontinenz versteht man einen unwillkürlichen Harnabgang, also eine Blasenschwäche. Zu den verschiedenen Erscheinungsformen der Harninkontinenz zählen Dranginkontinenz (englisch: Urge-Incontinence), Reflexinkontinenz, Überlaufinkontinenz und die Streß- oder Belastungsinkontinenz. Zu den häufigsten Formen der Harninkontinenz gehört die Belastungsinkontinenz oder Streßinkontinenz. Von dieser sind besonders Frauen nach mehr oder weniger schweren Geburten betroffen. Der Grund hierfür liegt darin, daß es durch Schwangerschaft und Geburt leicht zu einer Schwächung des Beckenbodens kommt. Andere Ursachen für Inkontinenz können beispielsweise in Innervationsstörungen des Beckenbodens, einer angeborenen zu kurzen Harnröhre oder einer Verletzungen des Schließmuskels liegen.

Die Verwendung von alpha-1L-Agonisten bei der Behandlung von Harninkontinenz ist deshalb vorteilhaft, weil sie selektiv auf die Adrenozeptoren der Blase wirken und

so einen maßgeblichen Einfluß auf die Urethertonisierung ausüben, ohne dabei signifikant das Herz-Keislauf-System zu beeinflussen.

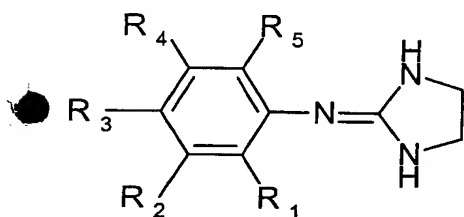
Im Stand der Technik werden seit geraumer Zeit die Möglichkeit der Verwendung von Imidazol-Derivaten zur Behandlung der Inkontinenz diskutiert. Überraschenderweise finden sich dabei sowohl Stellungnahmen, die andeuten, daß manche Imidazol-Derivaten einer Blasenschwäche entgegenwirken können, während andere Autoren einen scheinbar geradezu entgegengesetzten Effekt beobachten, nämlich daß solche Substanzen bei Blasenverschluß Erleichterung schaffen können. Wieder andere Autoren berichten von teilweise den selben Substanzen, daß sie gar keinen Effekt auf die Blasenfunktion ausüben würden.

So wird berichtet, daß alpha 2 Agonisten wie Clonidin einen positiven Effekt auf nächtliche Inkontinenz ausüben würden (Urology, 43 (3) (1994) 324 – 327). Andererseits gibt es gerade in Bezug auf Clonidin die konträre Beobachtung, daß diese Substanz Inkontinenz sogar fördern könne (Clin. Biol. Res. 78 (1981) 101 – 103). Eine ähnliche Beobachtung wird im Jpn. J. Pharmacol. 58 (4) (1992) 339 – 346 geäußert. Die Autoren finden, daß Clonidin keinen klaren Einfluß auf die Blasenfunktion ausübt, wohl aber Phenyl-ethanol-amine, wie beispielsweise die dem Adrenalin ähnlichen Phenylephrine, Midodrine oder ST 1059, die alle alpha 1 Agonisten seien. Auch die EP-A-0 416 841 beschäftigt sich mit dem Einfluß von alpha Agonisten auf die Blasenfunktion. Dort wird beschrieben, daß alpha 1 Adrenozeptor-blockierende Substanzen benutzt werden könnten, um Blasenverschluß zu behandeln. Auch die Beobachtungen gemäß der US-A-4 226 773 weisen in diese Richtung. Gemäß dieser Schrift können Pyrrazolyl-imino-imidazol-Derivative eingesetzt werden, um den Harnabgang zu fördern. Auch andere alpha 1 adrenerge Imidazole wie beispielsweise Thiophen-pyrrole können zur Behandlung der Harninkontinenz eingesetzt werden (EP-A-0 599 697).

Dieses unterschiedlichen Beobachtungen aus dem Stand der Technik führen zu dem Schluß, daß es bisher keine Möglichkeit gibt, um den Einfluß von Imidazol-Derivaten auf die Blasenfunktion vorherzusagen.

Die erfindungsgemäßen Alkyl-phenylimino-2-imidazolidin-Derivate, zeichnen sich dadurch aus, daß sich wenigstens in einer der beiden möglichen meta-Positionen zur Imino-Gruppe ein verzweigter C₃-C₆-Alkylrest befindet, wie z.B. Isopropyl, Isobutyl, tertiär Butyl, Isopentyl, Neopentyl. Bevorzugt handelt es sich dabei um eine Isopropyl- und / oder eine tertiär-Butyl-Gruppe. Die bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch die allgemeine Formel I beschrieben:

Formel I:



wobei

R₁ oder R₅: unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, Me, OMe sind

R₂, R₄: jeweils unabhängig voneinander H, iPr, tert.Bu, F, Cl, Br, CF₃, Me sind,

wobei wenigstens einer der Reste R₂ oder R₄ iPr oder tert.Bu ist

R₃: H, F, Cl, Br, CF₃, Me ist.

Dabei bedeuten: Me: Methyl, CF₃: Trifluormethyl, iPr: Isopropyl, H: Wasserstoff, F: Fluor, Cl: Chlor, Br: Brom und tert.Bu steht für tertiär Butyl.

Wenn R₅ OMe ist, sind solche Verbindungen bevorzugt, bei denen R₂ tert.Bu ist.

Unter den genannten Verbindungen sind solche bevorzugt, bei denen

R₁ oder R₅: unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, Me, OMe sind

R₂, R₄: jeweils unabhängig voneinander H, iPr, tert.Bu, Me sind,

wobei wenigstens einer der Reste R₂ oder R₄ iPr oder tert.Bu ist

R₃: H, F, Cl, Br, Me ist.

Beschreibung der Erfindung

Verbindungen, die zur Behandlung der Harninkontinenz herangezogen werden können, müssen nicht nur eine ausreichende Wirksamkeit besitzen, sondern sollten auch möglichst wenig Nebenwirkungen zeigen. In anderen Worten, sie sollten möglichst selektiv nur auf die Blase wirken. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählt u.a. eine negative Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems. Für eine besonders effektive Behandlung der Harninkontinenz sind auch die Bioverfügbarkeit der Substanzen und deren Metabolismus von besondere Bedeutung. Die Bioverfügbarkeit sollte möglichst hoch sein und der Metabolismus derart, daß die Substanzen zum einen nicht zu schnell abgebaut werden und daß zum anderen keine toxischen oder andere Verbindungen mit in diesem Zusammenhang unerwünschten pharmakologischen Eigenschaften gebildet werden.

Daher umfaßt eine der Aufgaben der vorliegenden Erfindung, neue alpha- 1L-Agonisten aus der Klasse der Phenyimino-imidazolidine zu finden, die selektiv auf die Blase wirken, ohne das Herz-Kreislaufsystem wesentlich zu beeinflussen und günstige Eigenschaften in Bezug auf Bioverfügbarkeit oder Metabolismus aufweisen.

Überraschend wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen m-Alkyl-phenylimini-imidazolidine die Aufgabe der vorliegenden Erfindung erfüllen und daher für die Behandlung der Harninkontinenz besonders geeignet sind.

Aus dem Stand der Technik sind Alkyl-phenylimino-imidazolidine mit verzweigten Alkylresten prinzipiell bekannt.

So offenbart beispielsweise die WO 92/21349 offenbart eine Reihe von Phenyliniimidazolidin-Derivaten für die ophthalmologische Verwendung. Die DE 1929950 beschreibt u.a. das 2'-Brom,5'-chlor,4'-tert.butyl-phenylimini-2-imidazolidin und die DE 0116768 das 2,6-Dichlor-4'-tert.butyl-phenyliminoimidazolidin. Auch die EP 0035393 beschäftigt sich mit Alkylphenylimino-imidazolidinen, allerdings nicht für den humanmedizinischen Gebrauch, sondern für die Produktion von Hühnereiern.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Darunter sind insbesondere Verbindungen bevorzugt, bei denen

R₁ H, Cl, Br, Me ist,

R₂: iPr, tert.Bu ist,

R₃: H, Br, Cl ist,

R₄: H ist und

R₅: H, Cl, Br, OMe ist.

Am meisten bevorzugt sind Verbindungen, bei denen

R₁: H, Me

R₂: iPr, tert.Bu ist,

R₃: H, Cl; Br ist,

R₄: H ist und

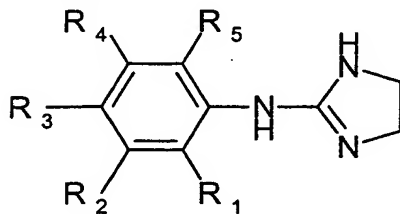
R₅: H, Cl, OMe ist.

In allen Fällen ist R₂ bevorzugt iPr, tert.Bu, während R₄ bevorzugt H ist.

Ebenfalls für alle Fälle bevorzugt ist R₁ von OMe verschieden.

Die durch die Formel I repräsentierten Verbindungen können im tautomeren Gleichgewicht mit den Alkyl-anilino-2-imidazolin-Derivaten der Formel II vorliegen:

Formel II



wobei die Definition der Reste R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ identisch ist mit den oben genannten Verbindungen der Formel I inklusive allen aufgeführten Bevorzugungen. Daher betrifft die vorliegende Erfindung auch die unter die allgemeine Formel II fallenden Verbindungen, bei denen die Reste R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ in den unter der

Formel I aufgeführten Definitionsrahmen fallen. Das Gleiche gilt für die unter der Formel I aufgeführten bevorzugten Bereiche.

Die unter den Definitionsrahmen der Formeln I und II fallenden Verbindungen sind gleichermaßen, aber unabhängig voneinander bevorzugt.

Stellvertretend für die Gesamtheit der unter die allgemeine Formel I oder Formel II fallenden Verbindungen werden im folgenden beispielhaft einige Alkyl-phen-1'-yl-2-imidazolidine aufgeführt. In Bezug auf die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendete Nomenklatur sei festgehalten, daß durchgängig das Kohlenstoffatom des Phenylrings, welches über die Iminogruppe mit der 2-Stellung des Imidazolidins verknüpft wird als 1' bezeichnet wird und der verzweigte Alkyl-Substituent in meta-Stellung mit 3'.

Es sei ausdrücklich erwähnt, daß die entsprechenden Tautomere nach der allgemeinen Formel II gleichermaßen von der Erfindung umfaßt sind und daher chemische Namen, die sich nach der Struktur der Formel I richten, die entsprechenden Alkyl-anilino-2-imidazolidin-Derivate nach der Formel II umfassen und vice versa.

3'-Isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1, welches bevorzugt als freie Base vorliegt

3'-tert. Butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2, welches bevorzugt als freie Base vorliegt

6'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3, welches bevorzugt als freie Base vorliegt

4'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4, welches bevorzugt als freie Base vorliegt

6'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5,

6'-Brom-3'-tert.butyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6,

4'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7,

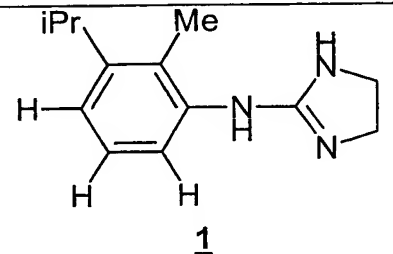
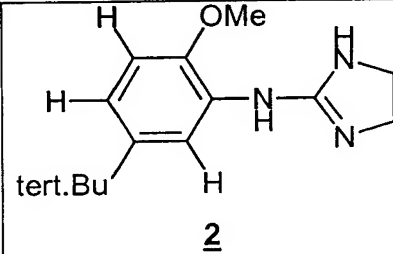
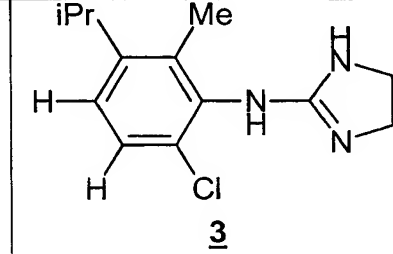
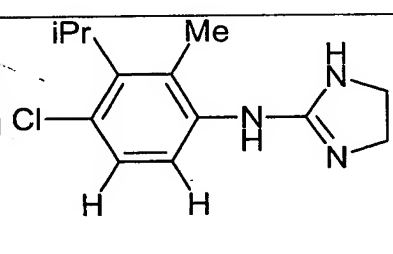
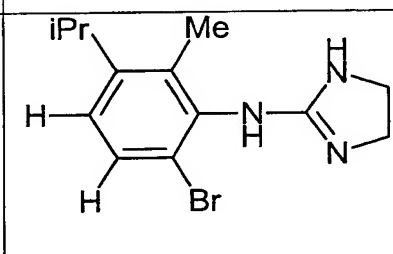
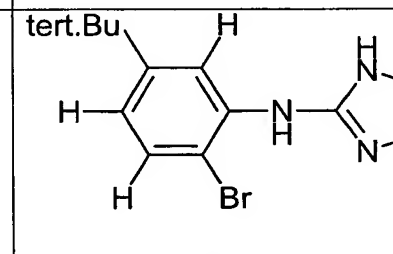
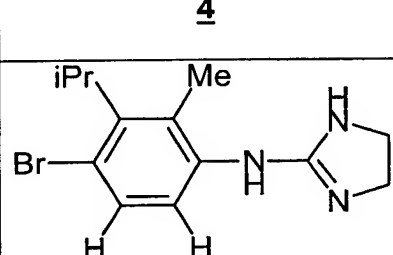
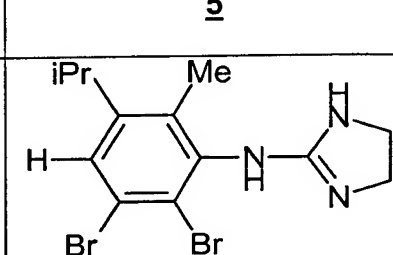
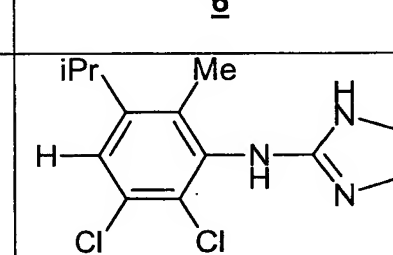
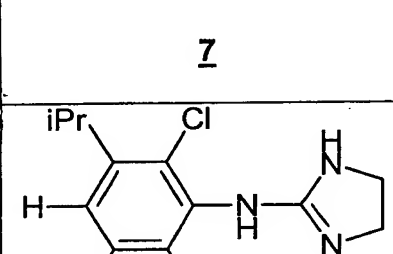
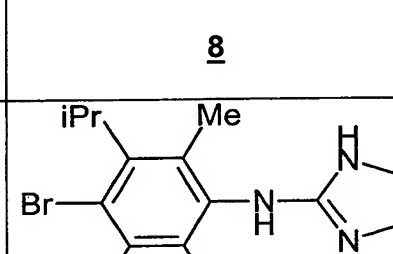
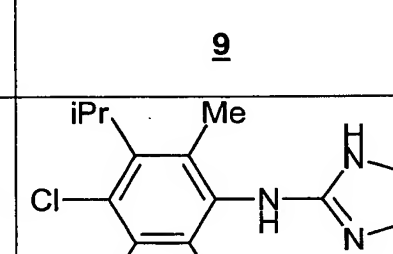
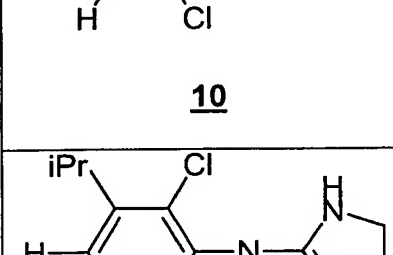
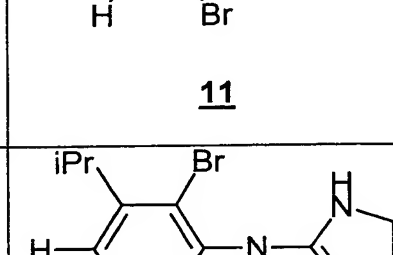
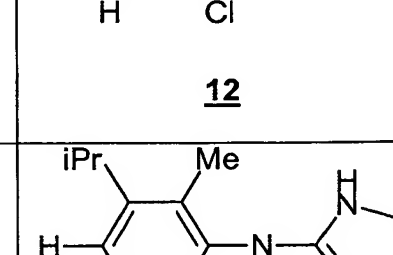
5',6'-Dibrom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 8,

5',6'-Dichlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 9,

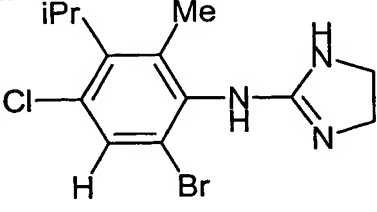
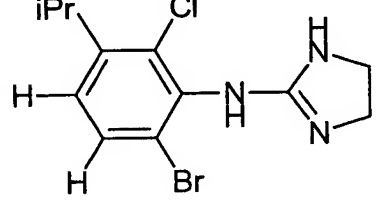
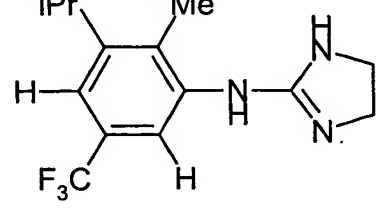
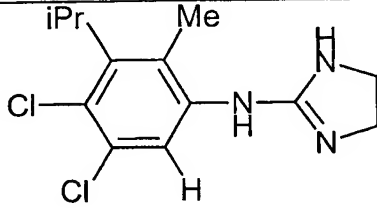
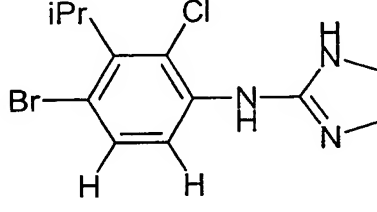
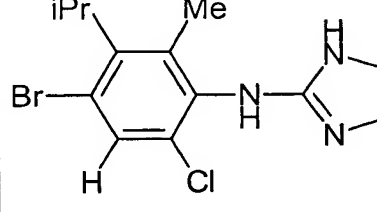
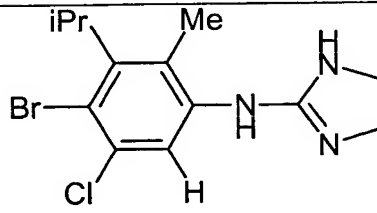
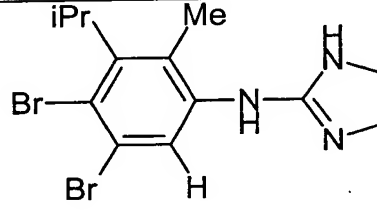
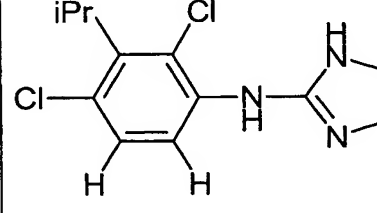
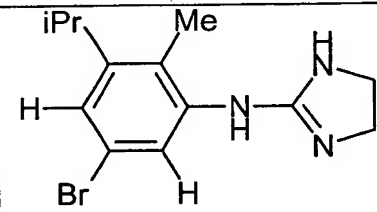
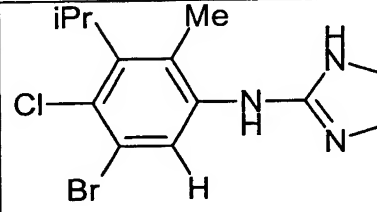
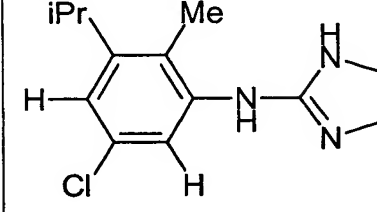
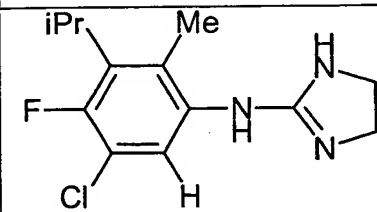
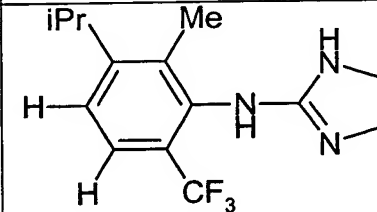
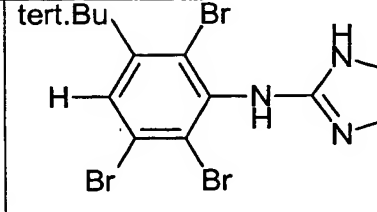
2',6'-Dichlor-3'-isopropyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 10,

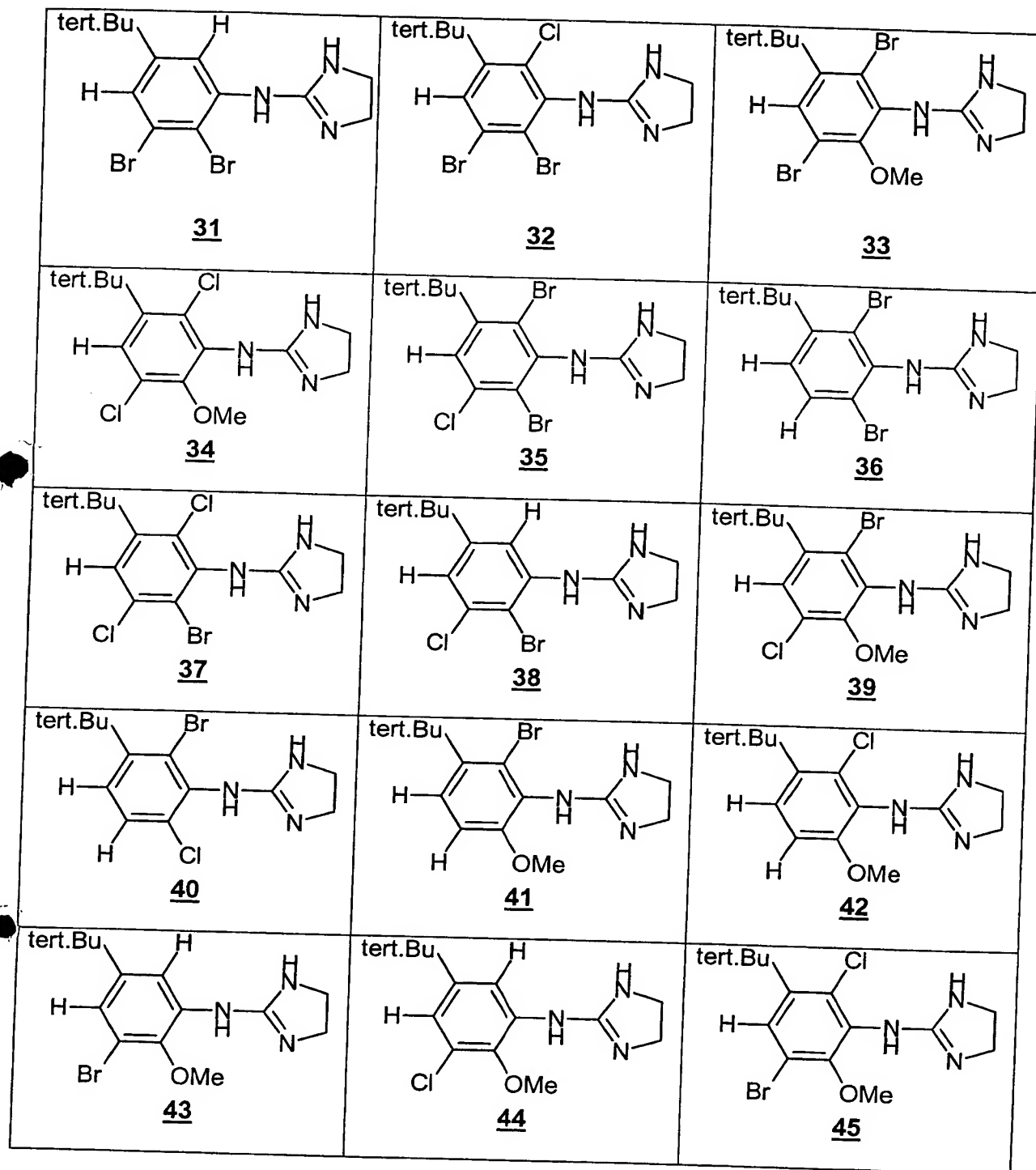
5'-Brom-3'-tert.butyl-2'-chlor-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 45.

Diese Verbindungen entsprechen den Strukturen:

 <u>1</u>	 <u>2</u>	 <u>3</u>
 <u>4</u>	 <u>5</u>	 <u>6</u>
 <u>7</u>	 <u>8</u>	 <u>9</u>
 <u>10</u>	 <u>11</u>	 <u>12</u>
 <u>13</u>	 <u>14</u>	 <u>15</u>

- 4',6'-Dibrom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 11,
4',6'-Dichlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 12,
2',5'-Dichlor-3'-isopropyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 13,
2',6'-Dibrom-3'-isopropyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 14,
6'-Brom-5'-chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 15,
6'-Brom-4'-chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 16,
6'-Brom-2'-chlor-3'-isopropyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 17,
5'-Trifluormethyl-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 18,
4',5'-Dichlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 19,
4'-Brom-2'-chlor-3'-isopropyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 20,
4'-Brom-6'-chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 21,
4'-Brom-5'-chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 22,
4',5'-Dibrom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 23,
2',4'-Dichlor-3'-isopropyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 24,
5'-Brom-2'-methyl-3'-isopropyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 25,
5'-Brom-4'-chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 26,
5'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 27,
5'-Chlor-4'-fluor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 28,
6'-Trifluormethyl-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 29,
2',5',6'-Tribrom-3'-tert.butyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 30,
5',6'-Dibrom-3'-tert.butyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 31,
5',6'-Dibrom-3'-tert.butyl- 2'-chlor-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 32,
2',5'-Dibrom-3'-tert.butyl- 6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 33,
2',5'-Dichlor-3'-tert.butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 34,
2',6'-Dibrom-3'-tert.butyl- 5'-chlor-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 35,
2',6'-Dibrom-3'-tert.butyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 36,
6'-Brom-3'-tert.butyl-2',5'-dichlor-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 37,
6'-Brom-3'-tert.butyl-5'-chlor-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 38,
2'-Brom-3'-tert.butyl-5'-chlor-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 39,
2'-Brom-3'-tert.butyl-6'-chlor-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 40,
2'-Brom-3'-tert.butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 41,
2'-Chlor-3'-tert.butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 42,
5'-Brom-3'-tert.butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 43,
5'-Chlor-3'-tert.butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 44,

 <u>16</u>	 <u>17</u>	 <u>18</u>
 <u>19</u>	 <u>20</u>	 <u>21</u>
 <u>22</u>	 <u>23</u>	 <u>24</u>
 <u>25</u>	 <u>26</u>	 <u>27</u>
 <u>28</u>	 <u>29</u>	 <u>30</u>



Unter diesen Verbindungen sind bevorzugt:

- 3'-Isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1,
 3'tert. Butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2,
 6'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3,
 4'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4,

Aminosäure, insbesondere Glutaminsäure oder Asparaginsäure, Kohlenhydratsäuren und aus Kohlenhydraten abgeleitete Säuren. Derartige Salze können sowohl für die galenische Zubereitung von Bedeutung sein, die Stabilität, insbesondere Langzeit-Stabilität der Verbindung erhöhen und/oder zu einer Steigerung der Bioverfügbarkeit führen. Bevorzugt sind Hydrochlorid-Salze, je nach Verbindung die Monohydrochloride oder Dihydrochloride. Analoges gilt für die bevorzugten Verbindungen.

Wie bereits eingangs geschildert, zeichnen sich die genannten, erfindungsgemäßen Verbindungen neben der Wirksamkeit besonders durch ihre pharmakologischen Eigenschaften im Hinblick auf Bioverfügbarkeit und/oder ihren Metabolismus aus. Dabei ist es selbstverständlich, daß solche Verbindungen am stärksten bevorzugt sind, die eine hohe Wirksamkeit und Bioverfügbarkeit bei geringem metabolischen Abbau aufweisen. Ein weiteres, für die Auswahl von besonders geeigneten Verbindungen zur Behandlung der Harninkontinenz bedeutendes Merkmal ist die Selektivität, mit der die entsprechende Verbindung auf die Blasenfunktion wirkt ohne andere Körperfunktionen, besonders das Herz-Kreislaufsystem, maßgeblich zu beeinflussen.

Neben den genannten Verbindungen und deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen umfasst die vorliegende Erfindung auch deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und von pharmazeutischen Zubereitungen. Solche Zubereitungen schließen alle Formulierungen ein, die geeignet sind, medizinisch eingesetzt zu werden. Darunter fallen z.B. Lösungen, Suspensionen, Aerosole, Pulver, Tabletten, Dragees, Suppositorien, Cremes etc.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen und/oder diese enthaltende, pharmazeutische Zubereitungen können medizinisch zur Behandlungen von Krankheiten eingesetzt werden, besonders für Erkrankungen der Blase, insbesondere bei Harninkontinenz. Am stärksten bevorzugt ist der Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu Behandlung der Streßinkontinenz.

6'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5,
6'-Brom-3'-tert.butyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6,
4'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-1'-phen-yl-2-iminoimidazolidin 7.

Unter diesen Verbindungen sind besonders bevorzugt:

3'-Isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1,
3'ert. Butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2,
6'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3,
4'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4,
4'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7.

Unter diesen Verbindungen sind am meisten bevorzugt:

3'-Isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1,
3'ert. Butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2,
6'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3,
4'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7.

Zu bevorzugten Verbindungen gehören ebenfalls jede der im Folgenden genannten:

4',5'-Dichlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 19,
2'-Chlor-3'-tert.butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 42,
5'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 27,

Die Beispiele 1, 3, 4, 5 und 7 bis 29 betreffen Strukturen mit einem isopropyl-Rest in meta-Stellung, die Beispiele 2, 6 und 30 bis 45 betreffen Strukturen mit einem tert.-Butyl-Rest in meta-Stellung, die ihrerseits jeweils bevorzugte Gruppen bilden.

Im Sinn der vorliegenden Erfindung werden nicht nur die genannten Verbindungen sondern auch jeweils pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze beansprucht. Dafür geeignete Säuren können sowohl anorganischer als auch organischer Natur sein.

Als Beispiele für geeignete Säuren seien genannt:

Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Essigsäure, Propionsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure,

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen, deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen, sowie die Verwendung der beschriebenen Verbindung zur Herstellung weiterer pharmakologisch aktiver Derivate davon.

Beispiele

1. Bioverfügbarkeit

Zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit wurden einer Gruppe von 8 männliche, nüchternen Ratten die Testsubstanzen oral verabreicht. Zur Referenz wurden Tieren einer identischen zweiten Gruppe die Testsubstanzen intravenös appliziert. Den Tieren beider Gruppen wurden nach definierten Zeiten nach Verabreichung (10 Minuten, 30 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden und 4 Stunden, den Tieren der per oralen Gruppe zusätzlich nach 6 Stunden) je 1 ml Blutproben entnommen. Pro Gruppe wurden die entnommenen Blutproben gemischt (8 ml). Aus dem Plasma wurde nach weiterer Aufarbeitung der Gehalt an den entsprechenden Testsubstanzen im Blut für die jeweilige Zeit per HPLC (High Performance Liquid Chromatography) nach Standardmethoden ermittelt und für die beiden Gruppen in Beziehung gesetzt.

Ergebnisse

Verbindung	Bioverfügbarkeit in %
<u>2</u>	34
<u>3</u>	8
<u>7</u>	53

2. Metabolismus

Für die Bestimmung des Metabolismus wurde das Enzym CYP2D6 auf die Testsubstanzen einwirken gelassen. Nach 30 Minuten wurde überprüft, wieviel von der jeweils eingesetzten Testsubstanz durch das Enzym abgebaut worden ist.

Analog wird die Zersetzungrate unter Einwirkung des Enzyms HLM / 60 Minuten überprüft.

Verbindung	% Substrat-Abbau nach 30 Minuten Inkubation mit CYP2D6	Substrat-Abbau nach 60 Minuten Inkubation mit HLM
<u>1</u>	18.2	13.5
<u>2</u>	0.7	2.7
<u>3</u>	6.1	11.7
<u>4</u>	7.6	5.5
<u>5</u>	8.7	7.5
<u>6</u>	3.0	2.8
<u>7</u>	5.0	

3. Wirksamkeit und Selektivität

Die Wirksamkeit und Selektivität der Verbindungen wird wie folgt bestimmt:

Verbindung	Aktivität im Hund	Aktivität auf humane urethra	Selektivität beim Hund
<u>1</u>	78	11	0.7
<u>2</u>	71	30	0.6
<u>3</u>	70	41	0.7
<u>4</u>	59		0.5
<u>5</u>	34		0.4
<u>6</u>	28		
<u>7</u>	70	21	0.7

Maximal Kontraktion im Hund und Aktivität auf humane Urethra sind Prozent Kontraktion im Vergleich mit Noradrenalin.

Selektivität beim Hund: Prozent Kontraktion an Hunde-Femoralarterie bei 10^{-5} M –
Prozent Kontraktion an Hunde-carotis bei 10^{-5} M.

4. Herstellung

Herstellungsbeispiele

3'-Isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1

Stufe 1

10 g 2-Methyl-3-nitrobenzoesäure werden in einer Mischung aus 100 ml Methylenchlorid und 1 ml Dimethylformamid vorgelegt. 8,9 g Thionylchlorid werden langsam zugetropft und die Mischung unter Rückfluss erhitzt. Nach 6 Stunden wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt.

11,5 g 2-Methyl-3-nitro-benzoesäurechlorid werden als Öl erhalten.

Stufe 2

In 70 ml Essigester werden nacheinander 11,7 g Malonsäurediethylester, 3,5 g wasserfreies Magnesiumdichlorid und 14,7 g Triethylamin eingetragen und 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 10°C werden dann 11,5 g 2-Methyl-3-nitro-benzoesäurechlorid langsam zugetropft. Die Mischung wird anschließend bei 60°C gerührt. Nach 3 Stunden wird das Methylenchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird vorsichtig mit 50 ml Wasser versetzt und mit 4N HCl-Lösung auf pH1 gestellt. Das Reaktionsgemisch wird mit 3x100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der ölige Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt (Silicagel, Fließmittel: Cyclohexan/Essigester (3/1)).

18,6 g 2-(2-Methyl-3-nitro-benzoyl)-malonsäurediethylester werden als gelbes Öl erhalten.

Stufe 3

18,6 g 2-(2-Methyl-3-nitro-benzoyl)-malonsäurediethylester werden in 15 ml konzentrierter Essigsäure vorgelegt. 3,5 ml destilliertes Wasser und 3,5 ml konzentrierte H₂SO₄ werden langsam zugegeben. Die Mischung wird unter Rückfluss erhitzt. Nach 4 Stunden wird abgekühlt, mit 50 ml Wasser verdünnt, unter Eiskühlung mit 30%iger NaOH-Lösung alkalisch gestellt und mit 3x100 ml Essigester extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

8,3 g 1-(2-Methyl-3-nitro-phenyl)-ethanon werden als hellgelbe Kristalle erhalten.

Stufe 4

5 g 1-(2-Methyl-3-nitro-phenyl)-ethanon werden in ca. 50 ml Methanol gelöst und bei 20°C und 5 bar mit Wasserstoff unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt wird durch Chromatographie gereinigt (Silicagel, Fließmittel: Cyclohexan/Essigester (3/1)).

3,5 g 1-(2-Methyl-3-amino-phenyl)-ethanon werden als hellgelbe Kristalle erhalten.

Stufe 5

0,9 g 60%ige Natriumhydrid Öl Dispersion werden in 11,5 ml DMSO vorgelegt. Die Suspension wird so lange bei 80°C gerührt bis keine Gasentwicklung mehr sichtbar ist (ca. 30 Min.). Es wird auf 10°C abgekühlt und dann langsam eine Lösung aus 3,5 g 1-(2-Methyl-3-amino-phenyl)-ethanon und 1 ml DMSO zugetropft. Die Reaktionstemperatur steigt bis auf 45°C an. Nach 10 Minuten wird bei ca. 30°C eine Lösung aus 8,2 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 23 ml DMSO langsam zugetropft. Die Mischung wird 4 Stunden ohne äussere Wärmezufuhr weitergerührt (RT) und dann mit 100 ml Methylenchlorid und 100 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch 2x mit 75 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Produkt wird durch Chromatographie gereinigt (Silicagel, Fließmittel: Cyclohexan/Essigester (3/1)).

3,4 g 3-Isopropenyl-2-methyl-anilin werden als klares gelbes Öl erhalten.

Stufe 6

15,4 g 3-Isopropenyl-2-methyl-anilin werden in etwa 150 ml Methanol gelöst und bei 60°C und 12 bar mit Wasserstoff unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt.

14,4 g 3-Isopropyl-1-methyl-anilin werden als klares farbloses Öl erhalten.

Stufe 7

7,45 g 3-Isopropyl-2-methyl-anilin und 8,7 g N-Acetyl-methylmercaptoimidazolidin werden 3 Stunden in 100 ml Isopropanol unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der ölige Rückstand in 100 ml Methanol weiter unter Rückfluss erhitzt. Nach 12 Stunden wird die Lösung unter vermindertem Druck auf ein kleines Volumen konzentriert, unter Eiskühlung mit 30%iger NaOH-Lösung alkalisiert und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in 55 ml HCl-Lösung (1N) und 55 ml Wasser gelöst. Die entstandene Lösung wird mit NaOH-Lösung (2N) bei ansteigendem pH fraktioniert gefällt und mit Diethylether ausgeschüttelt, bis sie die gewünschte Substanz enthält. Nach dem Alkalisieren mit NaOH-Lösung fällt eine Festsubstanz aus. Sie wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet.

6 g 3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin werden als weißes Pulver Fp 133-135°C erhalten.

6'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5
und

4'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-1'-phen-yl-2-iminoimidazolidin 7

Stufe 1

7,45 g 3-Isopropyl-2-methyl-anilin (Beispiel 1, Stufe 6) werden in 75 ml Dimethylformamid gelöst und auf 5°C gekühlt. Eine Lösung aus 8,9 g N-Brom-succinimid und 50 ml DMF wird innerhalb 45 Minuten vorsichtig zugetropft. Die Mischung wird 1 Stunde bei 3-5°C gerührt. Dann wird die Lösung auf etwa 1 l Eiswasser gegeben und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Beide Brom-Isomere werden durch Chromatographie isoliert (Silicagel, Fließmittel: Toluol/Aceton (9/1)).

1,87 g 2'-Brom-5'-isopropyl-6'-methylanilin und 8 g 4'-Brom-3'-isopropyl-2'-methylanilin werden als Öle erhalten

Stufe 2

2,28 g einer gemischten Fraktion 6'-Brom-3'-isopropyl-2'-methylanilin und 4'-Brom-3'-isopropyl-2'-methylanilin werden in 45 ml Acetonitril gelöst. 1,67 g 2-N-Acetylimidazolidin-2-on und 4,6 g POCl₃ werden nacheinander zugegeben. Die Mischung wird 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 Stunden wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit 50 ml Eiswasser behandelt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die Wasserphase wird unter Kühlung mit einer NH₄OH-Lösung durchalkalisiert. 0,5 g weiße Festsubstanz fällt aus, die abgesaugt und getrocknet wird (F1). Die vereinigten organischen Phasen werden unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser behandelt. Die Wasserphase wird filtriert und noch einmal unter Kühlung mit einer NH₄OH-Lösung durchalkalisiert und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt (F2 – 0,9 g).

F1 und F2 werden zusammen in 20 ml Methanol unter Rückfluss erhitzt. Nach 5 Stunden wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Beide Brom-Isomere werden durch Chromatographie getrennt (Silicagel, Fließmittel: Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (9/1/1%)).

0,15 g 6'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin werden als hygroskopisches, weißes Pulver erhalten.

0,45 g 4'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-1'-phen-yl-2-iminoimidazolidin werden als weißes Pulver Fp. 178–181°C erhalten.

6'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3

und

4'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4

Stufe 1

7,45 g 3-Isopropyl-2-methyl-anilin werden in 75 ml Dimethylformamid gelöst. Eine Lösung aus 6,7 g N-Chlor-succinimid in 50 ml DMF wird langsam zugetropft. Die Reaktion ist leicht exotherm. Nach einer Nacht bei Raumtemperatur wird die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Beide Chlor-

Isomere werden durch Chromatographie isoliert (Silicagel, Fließmittel: Petroläther/Essigester (95/5)).

2,16 g 6'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methylanilin und 3,95 g 4'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methylanilin werden als Öle erhalten

Stufe 2

In dem Fall des 6'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methylanilin Regioisomeren wird das Iminoimidazolidin wie für Verbindung 1 – Stufe 7 hergestellt.

Aus 3,95 g 6'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methylanilin werden 3,03 g 6'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin (3) als hygroskopisches braunes Pulver erhalten.

In dem Fall des 4'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methylanilin Regioisomeren wird das Iminoimidazolidin analog den Verbindungen 5 und 7 – Stufe 2 hergestellt.

Aus 2,16 g 4'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methylanilin werden 1,45 g 4'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4 als hygroskopisches, braunes Pulver erhalten.

3'-*tert*-Butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2

Stufe 1

2,04 g Kaliumisothiocyanat werden bei 10°C in 60 ml Aceton gelöst. 2,38 ml Benzoylchlorid werden vorsichtig zugetropft. Die weiße Suspension wird 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt und bei 10°C abgekühlt. Dann wird eine Lösung aus 40 ml Aceton und 3,63 ml 5-*tert*-Butyl-2-methoxyanilin zugegeben. Die Lösung wird anschließend unter Rückfluss erhitzt. Nach 3 Stunden wird mit 100 ml Eiswasser versetzt und mit 3x80 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Ca. 9 g braune Substanz werden erhalten, die mit 11,1 ml wässrige 50%ige KOH-Lösung in 43 ml Ethanol unter Rückfluss erhitzt werden. Nach 1 Stunde wird die Lösung abgekühlt und mit 40 ml Wasser versetzt. Der Alkohol wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Die braune Lösung wird mit 40 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung gepuffert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

9,5 g (3-*tert*-Butyl-6-methoxy-phenyl)-thiourea werden als braunes Pulver erhalten.

Stufe 2

9,5 g (5-*tert*-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiourea werden in 130 ml Methanol gelöst. 1,9 ml Methyljodid werden zugeben und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in 1,48 ml Ethylendiamin und 100 ml Acetonitril gelöst und die Lösung auf 105°C erhitzt. Nach 12 Stunden wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 ml HCl (1M) und 20 ml Wasser gelöst und mit 2x40 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden abgetrennt. Die Wasser-Phase mit 12 ml NaOH (1M) neutral gestellt und mit 2x40 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden erneut abgetrennt. Die Wasser-Phase wird mit 10 ml NaOH (1M) basisch gestellt und mit 2x40 ml Essigester extrahiert. Alle 3 organischen Phasen werden vereint, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt wird durch Chromatographie isoliert (Silicagel, Fließmittel: Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (9/1/1%)).

0,85 g 3'-*tert*-Butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin werden als weißes Pulver Fp. 172-174°C erhalten.

6'-Brom-3'-*tert*-butyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6

Stufe 1

Aus 2,5 g 3'-*tert*-butylanilin werden bei der gleichen Synthesemethode wie bei Verbindung 2 beschrieben (Stufen 1 und 2) 0,85 g 3'-*tert*-butyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin als weißes Pulver erhalten.

Stufe 2

0,85 g 3'-*tert*-butyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit ein paar Tropfen Eisessig sauer gestellt. Unter Eisbadkühlung werden dann 0,2 ml Brom vorsichtig zugetropft. Es kommt zur Entfärbung. Die Lösung wird 1 Stunde bei 0-5°C gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit konz. NH₄OH-Lösung alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und

unter vermindertem Druck eingengt. Das Produkt wird durch Chromatographie isoliert (Silicagel, Fließmittel: Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (9/1/1%)).

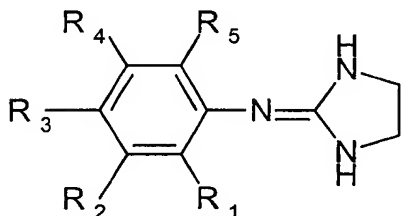
0,28 g 6'-Brom-3'-*tert*-butyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin werden als weißes Pulver Fp. 152-154°C erhalten.

Die anderen genannten Verbindungen können in analoger Weise und/oder nach dem Stand der Technik hergestellt werden.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I oder der tautomeren Formel II

Formel I:



wobei

R_1 oder R_5 : unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF_3 , Me, OMe sind

R_2 , R_4 : jeweils unabhängig voneinander H, ein verzweigtes

C_3 - C_6 -Alkyl, F, Cl, Br, CF_3 , Me sind,

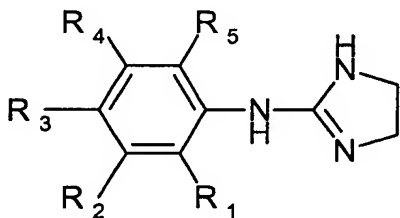
wobei wenigstens einer der Reste R_2 oder R_4 das verzweigte

C_3 - C_6 -Alkyl ist und

R_3 : H, F, Cl, Br, CF_3 , Me ist

und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz sowie die entsprechenden tautomeren Formen der Verbindungen nach Formel II

Formel II:



und/oder ein pharmakologisch verträgliches Salz davon..

2. Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R_1 oder R_5 : unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF_3 , Me, OMe sind

R_2 , R_4 : jeweils unabhängig voneinander H, iPr, tert.Bu, F, Cl, Br, CF_3 , Me sind,

wobei wenigstens einer der Reste R_2 oder R_4 iPr oder tert.Bu ist und

R_3 : H, F, Cl, Br, CF_3 , Me ist

3. Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

R_1 oder R_5 : unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF_3 , Me, OMe

R_2 , R_4 : sind jeweils unabhängig voneinander H, iPr, tert.Bu, Me,

wobei wenigstens einer der Reste R_2 oder R_4 iPr oder tert.Bu ist

und

R_3 : H, F, Cl, Br, Me ist.

4. Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

R_1 H, Cl, Br, Me ist,

R_2 : iPr, tert.Bu ist,

R_3 : H, Br, Cl ist,

R_4 : H ist und

R_5 : H, Cl, Br, OMe ist.

5. Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

R_1 : H, Me

R_2 : iPr, tert.Bu ist,

R_3 : H, Cl; Br ist,

R_4 : H ist und

R_5 : H, Cl, OMe ist.

6. Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß

R_2 iPr, tert.Bu, R_4 H ist und daß R_1 von OMe verschieden ist.

7. Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
3'-Isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1,
3'-tert. Butyl-6'-methoxy-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2,
6'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3,
4'-Chlor-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4,
6'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5,
6'-Brom-3'-tert.butyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6,
4'-Brom-3'-isopropyl-2'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7
und/oder einem pharmakologisch verträglichen Salz davon und/oder einem Tautomeren davon.
8. Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung gemäß Formel I als Imino-imidazolidin vorliegt.
9. Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung gemäß Formel II als Amino-imidazolin vorliegt.
10. Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Blasenerkrankungen.
11. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.
12. Verwendung einer Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträglichen Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von Blasenerkrankungen.
13. Methode zur Behandlung von Blasenerkrankungen, insbesondere Harninkontinenz unter Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmakologisch verträglichen Salzes davon.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung umfaßt m-Alkyl-phenylimino-imidazolidin-Derivate mit neuem Substituentenmuster am Phenylring und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung der Harninkontinenz.